

吡咯里西啉生物碱的合成研究进展

李治乔*, 丹智才让, 张 怡

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年4月1日

摘 要

吡咯里西啉生物碱是天然产物中常见的结构成分之一, 具有广泛的生物和药理活性。鉴于其强大的生物活性和相对较低的丰度, 吸引了许多合成化学家的关注。这些化学家对这些偶氮双环系统表现出浓厚兴趣, 因此提出了多种不同的合成策略用于制备各种吡咯里西啉衍生物, 并研究其作为抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗糖尿病、免疫刺激剂或抗炎药物的潜在用途。在本文中主要综述了几类具有生物活性的吡咯里西啉生物碱的合成路径, 重点介绍了其结构和主要合成方法, 以为这一研究领域的进一步发展铺平道路。

关键词

吡咯里西啉生物碱, 偶氮双环, 生物活性, 药理活性

Research Progress in the Synthesis of Pyrrolizidine Alkaloids

Zhiqiao Li*, Cairang Danzhi, Yi Zhang

College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Apr. 1st, 2024

Abstract

Pyrrolizidine alkaloids are one of the common structural components in natural products with a wide range of biological and pharmacological activities. Currently, due to their strong biological activity and relatively low abundance, these compounds have attracted the attention of many synthetic chemists. These chemists showed great interest in these azo bicyclic systems, proposed a variety of different synthesis strategies to prepare various pyrrolizidine derivatives, and studied their potential uses as antibacterial, antiviral, anti-tumor, anti diabetes, immunostimulatory or anti-inflammatory drugs. In this article, we primarily examined the synthesis routes of a number of bioactive pyrrolizidine alkaloids, emphasizing their primary synthesis techniques and struc-

*通讯作者。

tures, hence opening the door for future advancements in this area of study.

Keywords

Pyrrolizidine Alkaloids, Azo Bicyclic Systems, Biological Activities, Pharmacological Activities

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

生物碱是一类来源于氨基酸的含氮分子，在自然界中的植物、微生物或动物中广泛存在。在植物中，生物碱可以以有机酸盐的形式存在，主要是苹果酸盐、乙酸盐和柠檬酸盐，或与其他分子结合。大多数生物碱具有碱性和亲油性，可溶于非极性有机溶剂和酒精[1]。

吡咯里西啉生物碱(PA)是一类由鸟氨酸衍生的生物碱，分布于某些类群的植物中，也存在于昆虫体内，昆虫通过摄取它们来抵御天敌[2]。它们很少以吡咯烷碱的游离形式存在，而是以由 *necine* 碱(氨基醇)和一种或多种 *necic* 酸(一元或二羧酸)形成的酯(单环、双环或大环双酯)的形式出现，这也是它们结构多样性的原因。它们通常以三级碱或吡咯烷生物碱 *N*-氧化物(PANO)的形式存在[3] (图 1)。

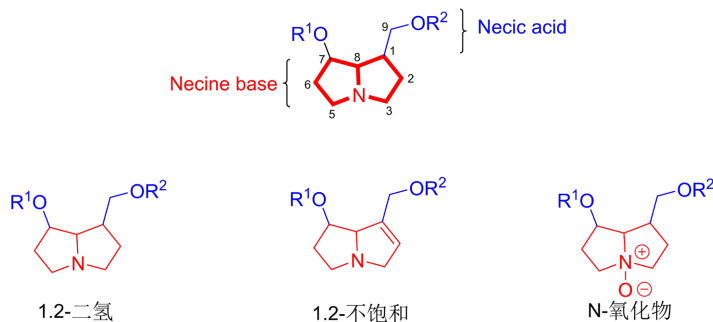


Figure 1. Structure of pyrrolizidine alkaloids

图 1. 吡咯里西啉生物碱的结构

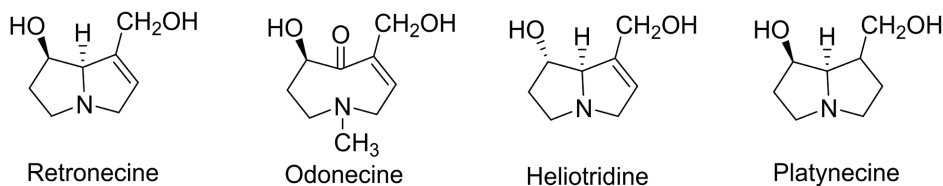


Figure 2. Classification of pyrrolizidine alkaloids

图 2. 吡咯里西啉生物碱的分类

根据碱基的结构，吡咯里西啉生物碱(PA)可分为四类：倒千里光碱(Retronecine)型、奥托尼碱(Odonecine)型、阔叶千里光次碱(Platynecine)型和天芥菜碱(Heliotridine)型[4] (图 2)。其中，Retronecine 型，Otonecine 型和 Heliotridine 型为不饱和碱基，而 Platynecine 型为饱和碱基[5] [6]。在结构上，Otonecine 型的结构最为显著，因为其在 C-8 位置发生氧化反应，形成单环结构，与其他基团形成双环结构不同[7]

[8]。Retronecine 型和 Heliotridine 型互为非对映异构体, 在 C-7 位置具有不同的取向[9]。于此同时, 针对不同类型的吡咯里西啉生物碱其合成方法也有所不同, 其中 Platynecine 型生物碱的合成方法报道的相对较多, 而 Odonecine 型生物碱的合成方法至今未见报道。下面将对吡咯里西啉生物碱的研究现状进行简单综述。

2. 吡咯里西啉生物碱的分离及应用

吡咯里西啉生物碱作为生物碱家族的一个重要组成部分, 存在于众多天然产物中, 因其具有广泛的应用价值, 得到了许多分离和合成化学家的青睐。其中, 2005 年 Naoki Asano 课题组[10]从 *Scilla peruviana* 球茎中分离得到具有延长侧链(1-4)的澳大利亚型和风信子型生物碱(图 3)。通过研究发现, 这些生物碱对酵母 α -葡萄糖苷酶(1:IC₅₀ = 6.6 μ m; 3:IC₅₀ = 6.3 μ m)或细菌 β -葡萄糖苷酶(3:IC₅₀ = 5.1 μ m)有很强的抑制作用。

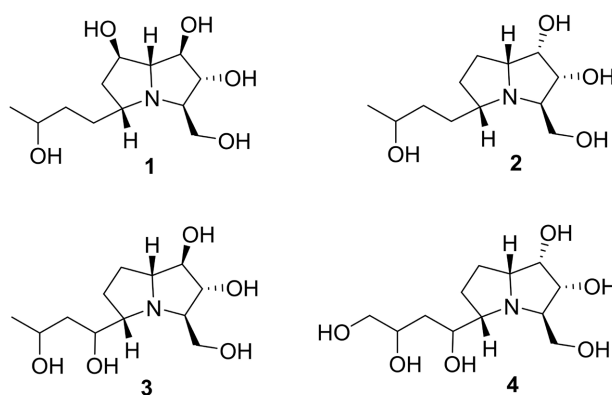


Figure 3. Pyrrolizidine alkaloid
图 3. 吡咯里西啉生物碱

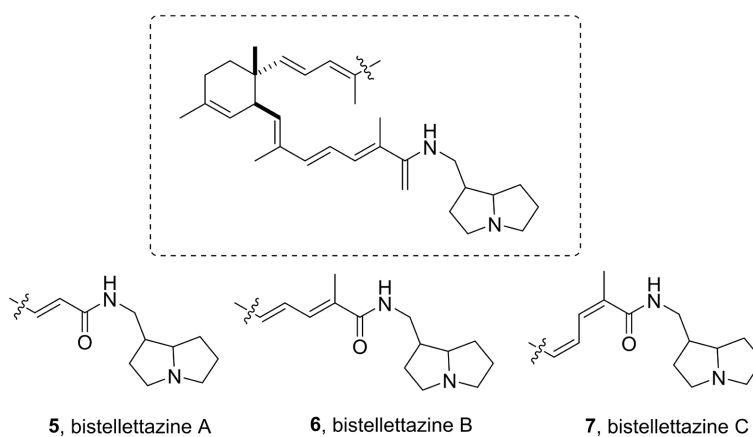


Figure 4. Pyrrolizidine alkaloid bistelletazine A-C
图 4. 吡咯里西啉生物碱 bistelletazine A-C

2008 年 Robert J. Capon 在课题组[11]在一种海绵(*Stellatta* sp)的提取物中, 首次分离得到了三种萜烯基吡咯里西啉结合物, 即 bistelletazine A-C (图 4), 并且通过光谱分析和化学降解的方式研究鉴定了这种结构类型。于此同时, 作者基于 C₁₄ 与 C₁₁ 或 C₁₄ 片段之间的 Diels-Alder 环加成反应, 提出了一种合成途径。

吡咯里西啉生物碱 Pochonicine 8 是 2009 年 Hirokazu Usuki 课题组[12]从真菌菌株 *Pochonia suhlasporia* var 中分离得到一种酰胺取代的天然产物(图 5)。在对该天然产物的研究中发现, Pochonicine 显示出对多种 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的有效抑制, 其水平与天然抑制剂 fnagstatin 相当。此外, 该化合物对 GlcNAc 酶也表现出很好的抑制作用。

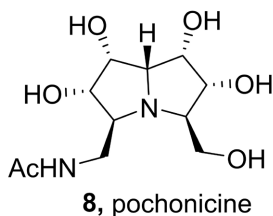


Figure 5. Pyrrolizidine alkaloid Pochonicine

图 5. 吡咯里西啉生物碱 Pochonicine

2012 年, Kun Ga 课题组[13]从西藏传统医学所使用的无毛橐吾(*Ligularia achyrotricha*)根中成功分离出一种新的吡咯里西啉生物碱 ligulachyroine A (图 6), 以及八种已知的天然产物, 并且通过光谱和质谱分析确定了其结构。此外, 作者还通过细胞活性研究发现, ligulachyroine A 对 HL-60 和 SMMC-7721 细胞表现出中度细胞毒性。

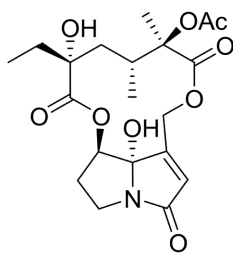


Figure 6. Pyrrolizidine alkaloid Ligulachyroine A

图 6. 吡咯里西啉生物碱 Ligulachyroine A

随着时间的推移, 越来越多的吡咯里西啉天然产物被成功分离, 例如 Retrohousine 10、Heliohousine 11 和 Isoretrohousine 12 等[14] (图 7), 它们作为重要的天然产物具有广阔的研究前景。此外, 一些吡咯里西啉天然产物已在临床上用于治疗胃肠道、血液系统等肿瘤疾病。据统计, 全球约有 3% 的开花植物含有吡咯里西啉生物碱, 已在超过 6000 种植物中发现了超过 660 种吡咯里西啉天然产物及其氮氧化物, 其中近一半具有生物活性和药理活性[15] [16]。因此, 推动吡咯里西啉生物碱的分离和合成具有更深入的研究价值。

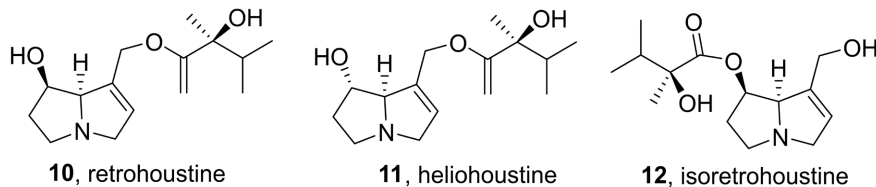


Figure 7. Pyrrolizidine alkaloid Retrohousine、Heliohousine and Isoretrohousine

图 7. 吡咯里西啉生物碱 Retrohousine、Heliohousine 和 Isoretrohousine

3. 吡咯里西啉生物碱的合成

3.1. Platynecine 型吡咯里西啉生物碱的合成

1994 年, Scott E. Denmark 及其团队[17] [8]开发了一种高效的方法, 利用连续的[4 + 2]和[3 + 2]环加成反应合成一系列 1,7-顺式二取代吡咯里西啉生物碱(图 8)。最初, 他们将这一策略应用于(-)-hastanecine 的全合成。该方法通过利用 Lewis 酸催化, 将硝基烯烃 **3.1** 和含手性导向基团的乙烯基醚 **3.2** 进行[4 + 2]环加成反应, 生成硝酸酯 **3.3**, 随后与马来酸二甲酯进行[3 + 2]环加成反应, 形成化合物 **3.4**。亚硝基缩醛 **3.4** 作为单一的非对映异构体, 经过 N-O 还原裂解和双重缩合得到吡咯利嗪酮 **3.5**。随后, 吡咯利嗪酮 **3.5** 经去除 C-(2)位的羟基得到化合物 **3.6**, 最后对 **3.6** 的苯甲酰基和酯基进行还原, 最终以 71% 的总收率得到吡咯里西啉生物碱(-)-hastanecine。

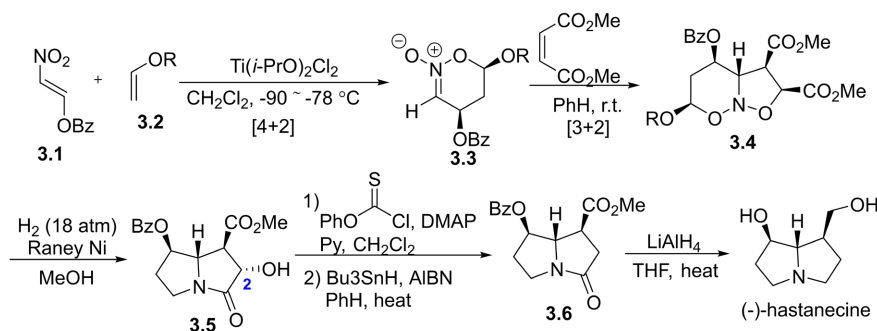


Figure 8. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (-)-hastanecine

图 8. 吡咯里西啉生物碱(-)-hastanecine 的合成

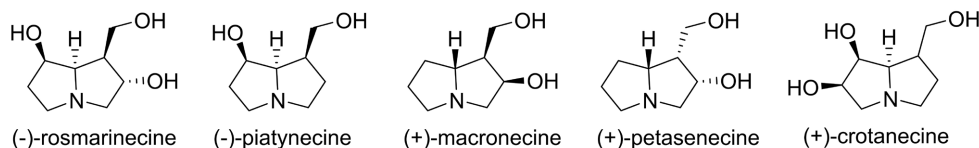


Figure 9. Pyrrolizidine biologicals

图 9. 吡咯里西啉生物碱

该方法的优点是两种环化反应都具有很高的立体选择性。后来, 一些学者将这种方法应用于合成其他新的吡咯里西啉生物碱, 如(-)-rosmarininecine [18] [19], (-)-platynecine [20], (+)-macronecine [21], (+)-petasinecine [21], 和(+)-crotanecine [21]等(图 9)。

2006 年, Donald Craig 的研究小组[22]成功利用铈(0)催化的分子内环化反应, 以高度立体选择性合成了吡咯里西啉生物碱(-)-trachelanthamidine (图 10)。该方法以 N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸甲酯为起始原料, 经过 5 步反应合成了碳酸烯丙酯 **3.7**。通过使用催化量的三(二亚苄基丙酮)二铈(0)和亚磷酸三异丙酯处理 **3.7**, 促使 π -烯丙基络合物的形成, 随后进行分子内环化反应, 成功合成了一对不可分离的非对映异构体的吡咯里西啉混合物 **3.8**。随后, 对 C = C 键进行臭氧氧化, 同时去除甲苯磺酰基并对内酰胺 **3.9** 进行还原, 最终得到吡咯里西啉生物碱(-)-trachelanthamidine。

2010 年, Livinghouse 小组[23]采用过渡金属催化非共轭 γ -氨基二烯双氢化(C(3)-N + N-C(5))的策略, 成功合成了吡咯里西啉生物碱($\pm$)-xenovenine (图 11)。该策略首先利用腺 **3.10** 合成了外消旋 5-氨基-1, 8-二烯 **3.11**, 随后通过中性 Sc (III)酰胺络合物 **3.12** 介导的连续双环化方式进行反应。在这两种情况下, 末端烯基的氢化反应均在温和条件下进行, 表现出很高的非对映选择性(dr 50:1)和高转化率(>95%)。但是,

吡咯烷 **3.13** 的加成反应进展缓慢, 即使在 120 °C 时, 转化率也很低。

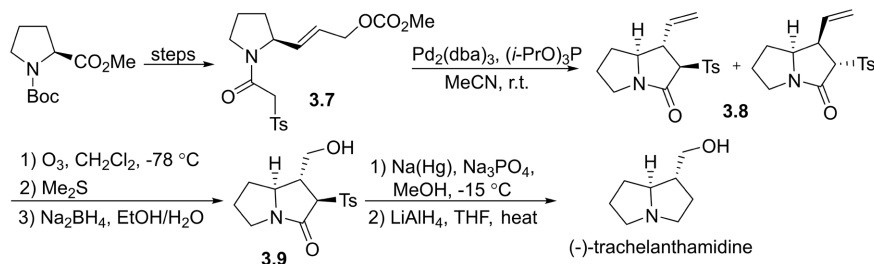


Figure 10. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (-)-trachelanthamidine

图 10. 吡咯里西啉生物碱(-)-trachelanthamidine 的合成

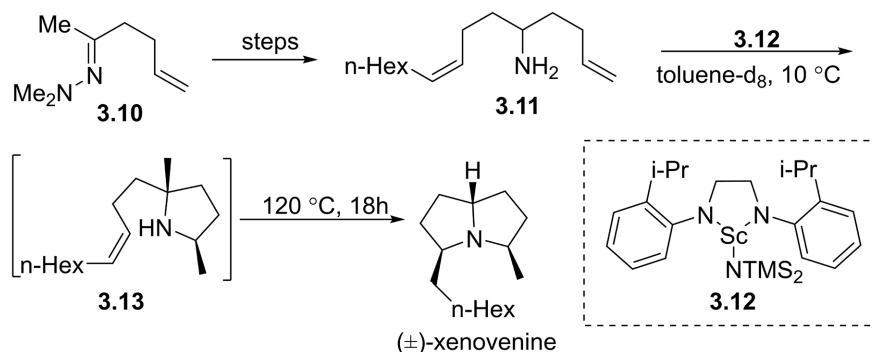


Figure 11. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (±)-xenovenine

图 11. 吡咯里西啉生物碱(±)-xenovenine 的合成

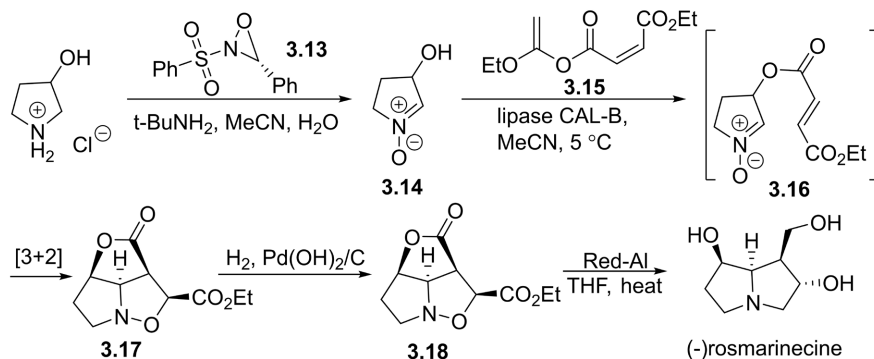


Figure 12. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (-) rosmarinecine

图 12. 吡咯里西啉生物碱(-) rosmarinecine 的合成

在吡咯里西啉生物碱的[3 + 2]环加成反应合成中, 各种硝酮的 1,3-偶极环是最常见的方法(图 12)。在 2012 年至 2013 年期间, Shuji Akai [24] 和 Yasuyuki Kita [25] 等人描述了一种无保护基的四步合成方法, 用于合成吡咯里西啉生物碱(-) rosmarinecine。该方法以吡咯盐酸盐为起始原料。在这一方法中, 起始吡咯盐酸盐经过 2-(苯磺酰基)-1,2-恶唑烷 **3.13** 氧化得到外消旋硝酮 **3.14** [26], 然后将其引入与马来酸酯 **3.15** 的脂肪酶催化的动态不对称转化中, 形成中间体 **3.16**。随后, 经过分子内 1,3-偶极环加成反应得到三环异噁唑烷 **3.17**。将三环异噁唑烷 **3.17** 经过 N-O 键的氢解得到化合物 **3.18**, 随后对 **3.18** 进行还原, 最终得到吡咯里西啉生物碱(-) rosmarinecine。同时, 通过这一策略获得的异恶唑烷还可以作为各种天然化合物的关键前体。

2017 年, Santosh J. Gharpure 课题组[27]以 L-焦谷氨酸作为起始原料, 成功合成了(+)-3-epi-epohelmin A (图 13)。在这一方法中, L-焦谷氨酸经过 5 步转化为 β -[2-(重氮乙酰基)吡咯烷-1-基]丙烯酸乙酯 **3.19**, 并通过铜催化的分子内[2 + 1]-环加成反应得到环丙烷 **3.20**。在 AIBN 存在下, 环丙烷 **3.20** 经过三丁基锡氢还原, 形成区域选择性的吡咯里西啶-1,5-二酮 **3.21**。随后, 二酮 **3.21** 经过 9 步转化最终得到(+)-3-epi-epohelmin A。此外, 作者还希望通过这一合成序列实现(+)-3-epi-epohelmin A 的合成。然而, 令人遗憾的是, 在反应的后期, C-(3)原子发生了异构化, 并没有实现。

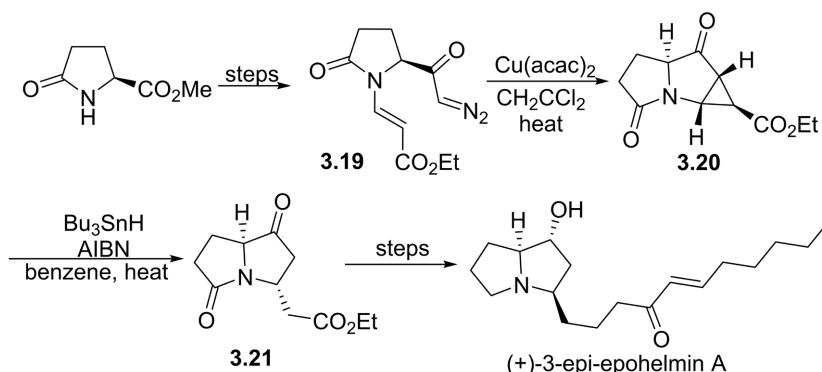


Figure 13. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (+)-3-epi-epohelmin A
图 13. 吡咯里西啶生物碱(+)-3-epi-epohelmin A 的合成

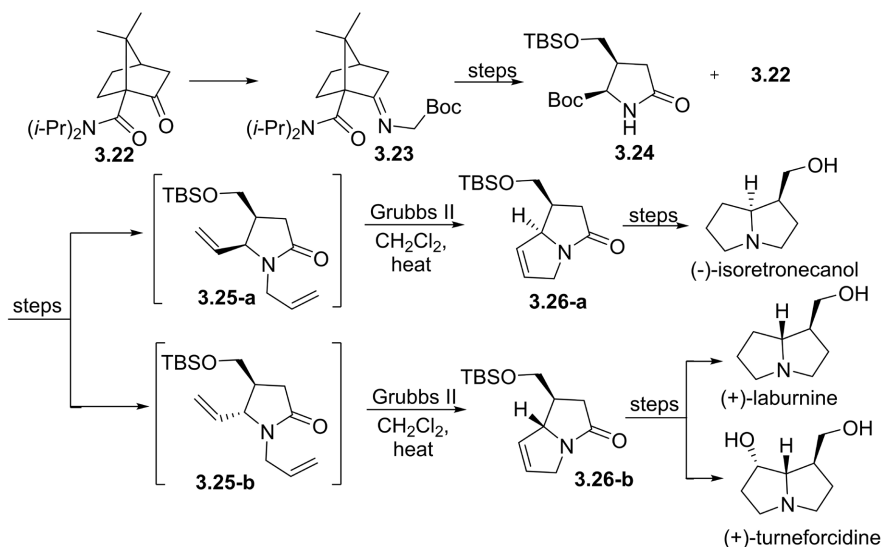


Figure 14. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloids (-)-isoretronecanol, (+)-laburnine, and (+)-turneforcidine

图 14. 吡咯里西啶生物碱(-)-isoretronecanol, (+)-laburnine, 和(+)-turneforcidine 的合成

2019 年, Yu-Fu Liang 课题组[28]报道了使用(+)-酮基丙酸 N, N-二异丙基酰胺 **3.22** 作为手性助剂合成(-)-isoretronecanol, (+)-laburnine, 和(+)-turneforcidine 的方法(图 14)。在这一方法中, 亚氨基甘氨酸盐 **3.23** 经过 3 个步骤转化为吡咯烷酮 **3.24**, 并同时获得起始原料 **3.22**。对 **3.24** 进行 N-烷基化, 然后将酯基转化为乙烯基, 生成二烯混合物 **3.25-a** 和 **3.25-b** (比例为 10:1), 随后通过烯烃复分解反应进一步制得吡咯嗪衍生物, 最终经过氢化还原实现了吡咯里西啶生物碱(-)-isoretronecanol, (+)-laburnine, 和(+)-turneforcidine 的合成。

3.2. Heliotridine 型吡咯里西啉生物碱的合成

2003 年, Alberto Brandi 等研究人员[29]运用 1,3-偶极环加成反应完成了吡咯里西啉生物碱 (+)-heliotridine 的全合成(图 15)。该研究以 L-苹果酸二乙酯为起始原料, 通过 5 步反应成功合成了对硝酮 3.27。随后, 硝酮 3.27 与 4-溴巴豆酸乙酯进行非对映选择性的[3 + 2]环加成反应, 得到了不稳定的异恶唑烷 3.28。恶唑烷 3.28 经过进一步的 N-O 键的氢解和原位环化反应得到羟基吡咯烷酮 3.29。在碱性条件下, 对 3.29 进行甲磺酰化得到不饱和酯 3.30, 最终通过 DIBAL-H 和三氟乙酸水溶液的处理, 成功以 17% 的总收率合成了目标产物(+)-heliotridine 生物碱。

在 2004 年, Yeun-Min Tsai 课题组[30]从(±)-苹果酸衍生的酰亚胺 3.31 出发, 以高立体选择性合成了吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine (图 16)。该方法依靠酰亚胺 3.31 中已有的手性中心, 可以任意控制新形成的相邻手性中心的立体化学。在该方法中, 作者首先使用三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD) 3.35 将酰亚胺 3.31 与 2-苯基硫代乙醇进行偶联。随后加入催化量的樟脑磺酸(CSA)得到酰亚胺醇 3.32。接着, 使用过量的三甲基硅烷基乙炔锂处理酰亚胺醇 3.32, 获得非对映体内酰胺二醇 3.33 的混合物。将该二醇混合物直接还原为单一异构体的内酰胺 3.34, 然后在保护羟基的同时用 NCS 处理, MCPBA 氧化, 得到 α-氯砜 3.35 (86%)。将 3.35 与过量的氢化三丁基锡反应, 得到双环内酰胺 3.37, 再与苯基亚苯基溴反应得到单一异构体 3.38。最后, 在 18-冠-6 的存在下, 用乙酸钾置换溴化物, 然后水解得到吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine。

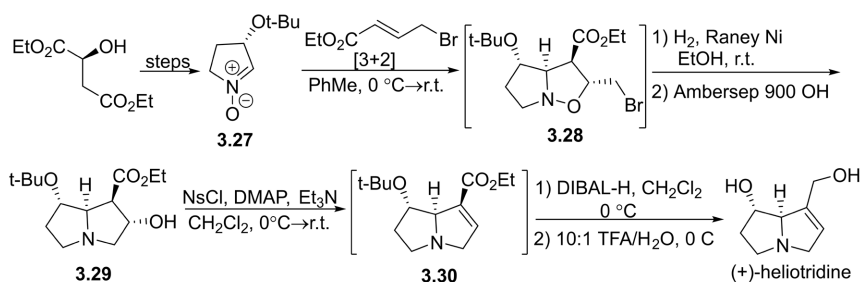


Figure 15. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (+)-heliotridine

图 15. 吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine 的合成

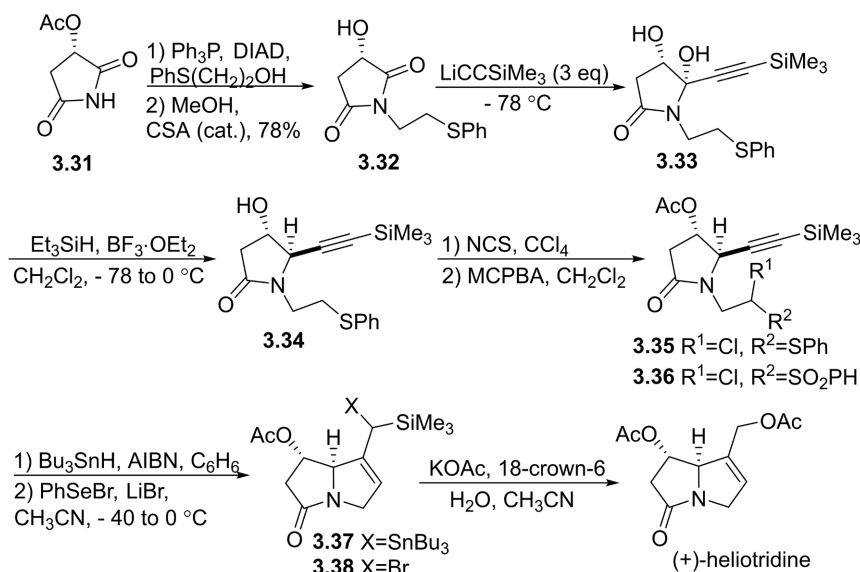


Figure 16. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (+)-heliotridine

图 16. 吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine 的合成

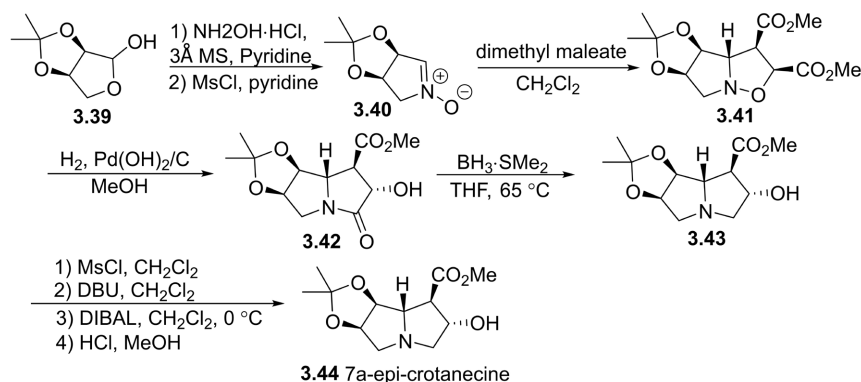


Figure 17. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (+)-heliotridine

图 17. 吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine 的合成

2006 年, Goti 课题组[31]介绍了一种以相应的内酯为起始原料制备吡咯里嗪生物碱 rosmarinicine 类似物的简单新方法(图 17)。该方法的合成效率取决于未保护的羟胺与易得的内酯的缩合, 以及随后与甲磺酰氯进行酯化反应的化学选择性。在这个方法中, 硝酮 3.40 可以通过与 D-赤藓糖丙酮 3.39 反应获得, 经过与马来酸二甲酯的环加成后生成主要的非对映异构体 3.41。非对映异构体 3.41 经过 N-O 键的氢解产生内酰胺 3.42, 然后选择性还原, 再通过甲磺酸盐促进的区域选择性脱水, 最终经过还原和水解等步骤, 得到吡咯里嗪生物碱 rosmarinicine 的类似物 7a-epi-crotanecine 3.44。

3.3. Retronecine 型吡咯里西啉生物碱的合成

1980 年, William Fenical 教授领导的研究团队[32]利用[3 + 2]环加成反应成功合成了吡咯里西啉生物碱(+)-retroecine (图 18)。在这个反应中, 丙烯酸甲酯与原位生成的 1-[(三甲基硅基)甲基]吡咯烷-2-酮 3.45 的甲亚胺叶立德 3.46 进行了 1,3-偶极环加成反应, 随后通过消除一分子甲醇得到了化合物 3.48。将共轭酯 3.48 经过催化加氢转化为 3.49, 最终通过官能团异构化实现了吡咯里西啉生物碱(+)-retroecine 的合成。

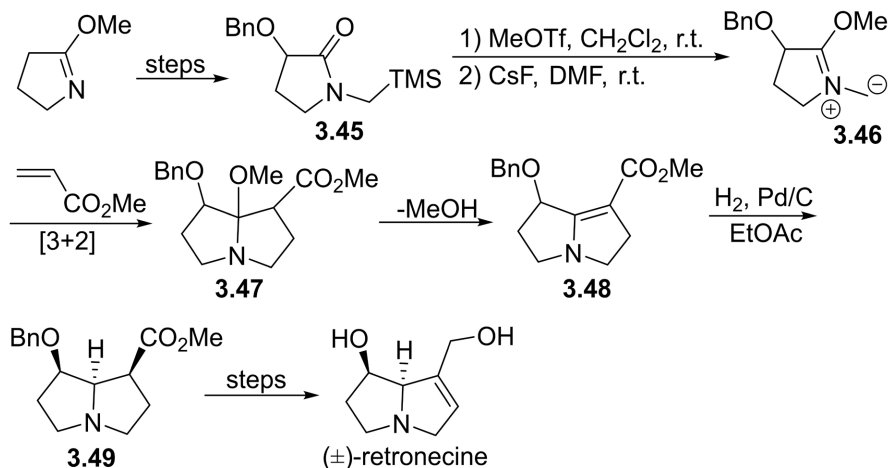


Figure 18. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (±)-retroecine

图 18. 吡咯里西啉生物碱(±)-retroecine 的合成

同年, Bernard T. Golding 课题组[33]报道了一种合成(±)-heliotridine 和(±)-retroecine 的方法, 该方法

通过逆 Diels-Alder 反应和分子内[4 + 2]反应进行(图 19)。在该方法中, 9,10-二甲基萘衍生物 **3.50** 经过逆 Diels-Alder 反应原位生成酰基亚硝基二烯 **3.51**, 随后通过分子内[4 + 2]反应转化为 1,2-恶嗪 **3.52**, 紧接着通过三步转化得到内酰胺 **3.53-a** 和 **3.53-b**。最后, 内酰胺 **3.53** 经过连续的去保护以及 LiAlH_4 还原等步骤, 成功实现了(±)-heliotridine 和(±)-retronecine 的全合成。

1983 年, Kiyoyuki Yamada 教授领导的研究团队[34]利用环酮酸酯 **3.54** 作为起始原料, 成功合成了吡咯里西啶生物碱(±)-retronecine (图 20)。在这一合成方法中, 环酮酸酯 **3.54** 首先在室温条件下通过 Bn-N 键的催化氢解, 得到烯胺 **3.55**, 随后化合物 **3.55** 经过 C(7)-羟基化和 $\text{C}=\text{C}$ 键加氢还原, 得到了羟基酯 **3.56** 和三环内酯 **3.57** 的混合物。紧接着, 空间受阻的内酯 **3.57** 发生硒化反应得到相应的衍生物 **3.58**。最后, 将 **3.58** 还原为二醇 **3.59**, 随后进行消除反应, 最终得到吡咯里西啶生物碱(±)-retronecine。

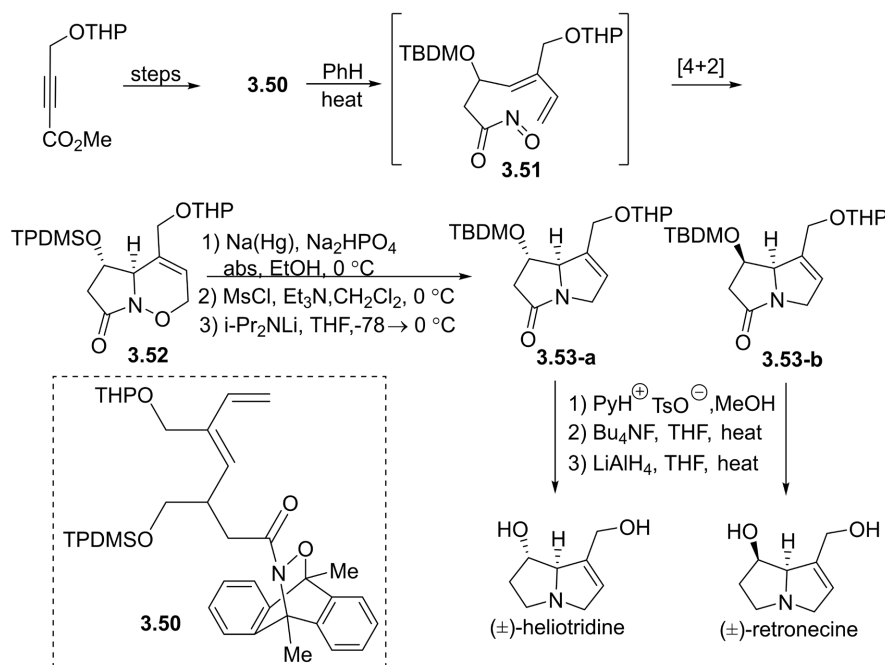


Figure 19. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloids (±)-heliotridine and (±)-retronecine
图 19. 吡咯里西啶生物碱(±)-heliotridine 和(±)-retronecine 的合成

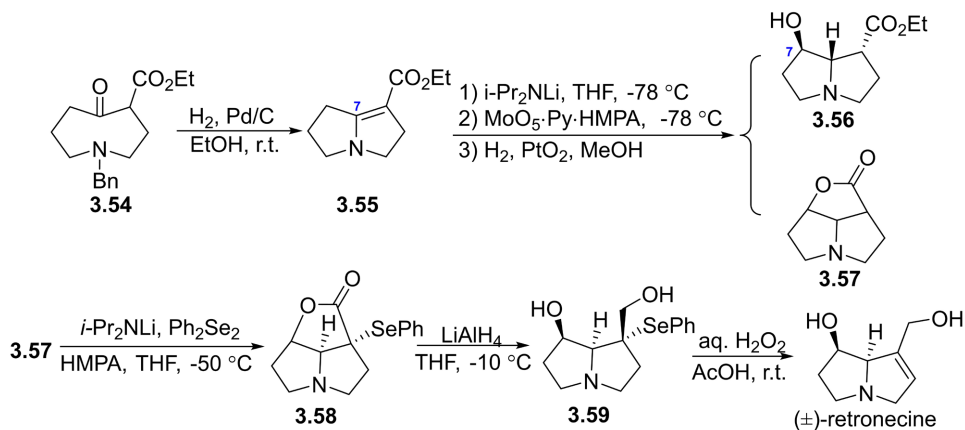


Figure 20. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (±)-retronecine
图 20. 吡咯里西啶生物碱(±)-retronecine 的合成

2001 年, John L. Wood 课题组[35]利用偶氮化合物 **3.60** 作为起始原料, 经过一系列步骤, 包括 Claisen 重排、[3,3]-重排和硼氢化还原, 成功实现了对(+)-latifoline 的全合成(图 21)。在该反应中, (S)-戊-3-烯-2-醇与衍生自偶氮化合物 **3.60** 的类羰基铑发生了 O-烷基化反应, 随后经历了[3,3]重排反应, 形成了关键中间体 **3.61**。通过烯烃的臭氧化和内半缩醛的 TPAP 氧化生成内酯, 紧接着通过苄基酯的氢解得到(+)-latifolic 酸 **3.63**。最后, 通过将(+)-retronecine 与活化形式的(+)-latifolic 酸进行连续酯化, 成功实现了吡咯里西啉产物(+)-latifoline **3.65** 的合成。

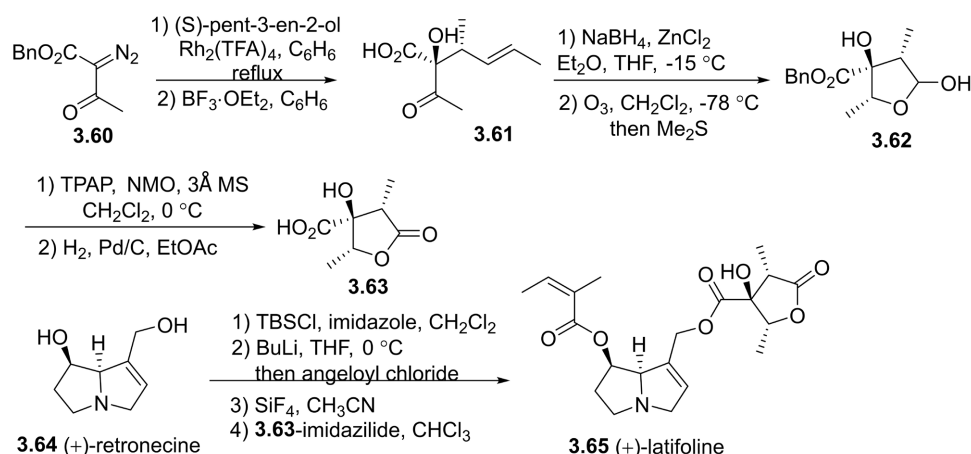


Figure 21. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid (+)-latifoline

图 21. 吡咯里西啉生物碱(+)-latifoline 的合成

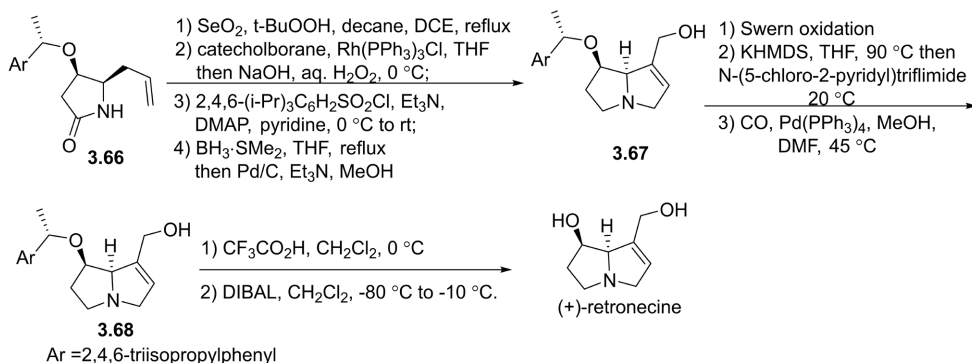


Figure 22. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloid(+)-retronecine

图 22. 吡咯里西啉生物碱(+)-retronecine 的合成

2005 年, Philippe Delair 的研究小组[36]利用内酰胺作为起始原料, 通过合成手性烯醇醚 **3.66**, 成功实现了吡咯里西啉生物碱(+)-retronecine 的合成(图 22)。在这个合成方法中, 研究人员首先通过手性烯醇醚 **3.66** 与二氯烯酮的高选择性[2 + 2]-环加成反应, 然后经过 Beckmann 环扩展和还原反应, 以非对映体富集的方式制备了中间体。随后, 通过内部诱导成功地引入了后续的立体中心, 最终成功合成了吡咯里西啉天然产物(+)-retronecine。

2009 年, Henk Hiemstra 教授领导的研究团队[37]报道了吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine 和 ent-(−)-retronecine 的合成方法(图 23)。该方法首先利用 L-苹果酸衍生物合成吡咯烷酮 **3.69**。在三氟化硼乙醚的催化下, 将新合成的吡咯烷酮 **3.69** 与炔丙基硅烷 **3.70** 反应, 得到化合物 **3.71**。随后, 在 Au(I)络合物和四氟硼酸银的催化下, 环化中间体烯 **3.71**, 生成双环内酰胺 **3.72-a** 和 **3.72-b**。最后, 经过分离纯

化后, 这些非对映体内酰胺被分别还原, 得到相应的吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine 和 ent-(-)-retronecine。

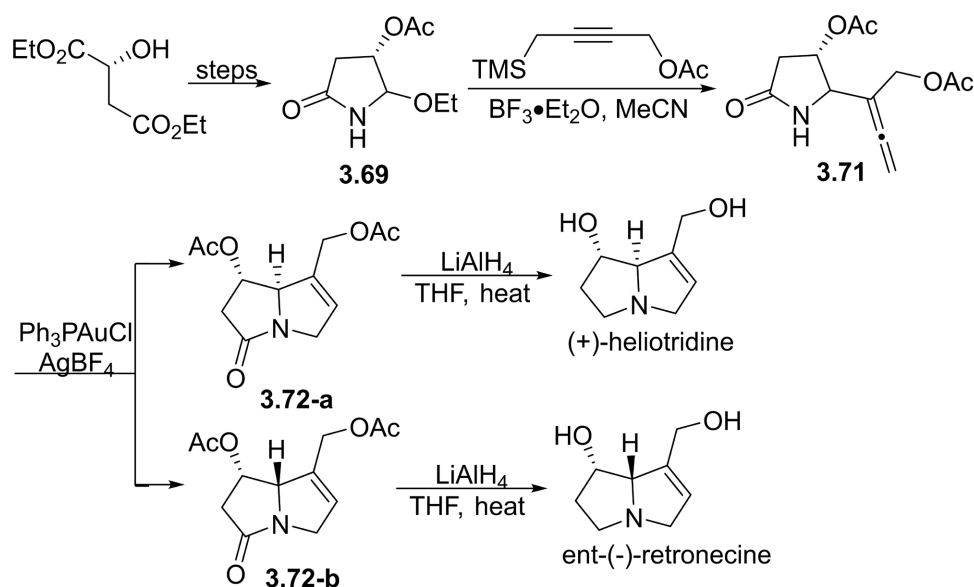


Figure 23. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloids (+)-heliotridine and ent-(-)-retronecine
图 23. 吡咯里西啉生物碱(+)-heliotridine 和 ent-(-)-retronecine 的合成

3.4. 小结

在前文中, 我们对吡咯里西啉生物碱骨架的构建方法进行了系统总结, 并成功将其嵌入了 Retronecine、Odonecine、Platynecine 和 Heliotridine 四种类型的骨架中。这些方法涉及各种环化反应, 可提供具有所需取代基排列的双环骨架。此外, 这些方法通常需要使用手性底物或手性助剂。随着有机化学的不断发展, 仍有许多更为强大的方法尚待发现, 这些方法将属于已讨论过的合成策略之中。

4. 总结

迄今为止, 吡咯里西啉类化合物的合成方法多种多样, 但是吡咯里西啉生物碱的合成路线相对有限。鉴于吡咯里西啉生物碱的庞大数量体系和重要的研究价值, 在本文中, 我们根据吡咯里西啉生物碱结构特点, 对其部分合成方法进行了综述。这些方法主要通过各种环化反应和环加成反应构建所需的双环骨架。此外, 这些方法通常涉及手性底物或手性催化剂的使用, 但是对于某些化合物手性中心的构建目前仍存在挑战, 还需要在后续研究中进一步研究。

参考文献

- [1] Rujjanawate, C., Kanjanapothi, D. and Panthong, A. (2003) Pharmacological Effect and Toxicity of Alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*, **89**, 91-95. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00267-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00267-8)
- [2] Hartmann, T. (1999) Chemical Ecology of Pyrrolizidine Alkaloids. *Planta*, **207**, 483-495. <https://doi.org/10.1007/s004250050508>
- [3] Valese, A.C., Molognoni, L., De Sá Ploêncio, L.A., De Lima, F.G., Gonzaga, L.V., Górnaiak, S.L., Daguer, H., Barreto, F. and Oliveira Costa, A.C. (2016) A Fast and Simple LC-ESI-MS/MS Method for Detecting Pyrrolizidine Alkaloids in Honey with Full Validation and Measurement Uncertainty. *Food Control*, **67**, 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.02.050>
- [4] Gottschalk, C., Ronczka, S., Preiß-Weigert, A., Ostertag, J., Klaffke, H., Schafft, H. and Lahrssen-Wiederholt, M.

- (2015) Pyrrolizidine Alkaloids in Natural and Experimental Grass Silages and Implications for Feed Safety. *Animal Feed Science and Technology*, **207**, 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2015.06.014>
- [5] Wang, Y.P., Fu, P.P. and Chou, M.W. (2005) Metabolic Activation of the Tumorigenic Pyrrolizidine Alkaloid, Retror-sine, Leading to DNA Adduct Formation *in Vivo*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **2**, 74-79. <https://doi.org/10.3390/ijerph2005010074>
- [6] Zhou, Y., Li, N., Choi, F.F.K., Qiao, C.F., Song, J.Z., Li, S.L., Liu, X., Cai, Z.W., Fu, P.P., Lin, G. and Xu, H.X. (2010) A New Approach for Simultaneous Screening and Quantification of Toxic Pyrrolizidine Alkaloids in Some Potential Pyrrolizidine Alkaloid-Containing Plants by Using Ultra Performance Liquid Chromatography-Tandem Quadrupole Mass Spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, **681**, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.09.011>
- [7] Chen, T., Mei, N. and Fu, P.P. (2010) Genotoxicity of Pyrrolizidine Alkaloids. *Journal of Applied Toxicology*, **30**, 183-196. <https://doi.org/10.1002/jat.1504>
- [8] Martine, R.R., Witte, L., Ehmke, A., Hartmann, T. and Pasteels, J.M. (1991) Sequestration of Plant Pyrrolizidine Alkaloids by Chrysomelid Beetles and Selective Transfer into the Defensive Secretions. *Chemoecology*, **2**, 41-48. <https://doi.org/10.1007/BF01240665>
- [9] These, A., Bodi, D., Ronczka, S., Lahrssen-Wiederholt, M. and Preiss-Weigert, A. (2013) Structural Screening by Multiple Reaction Monitoring as a New Approach for Tandem Mass Spectrometry: Presented for the Determination of Pyrrolizidine Alkaloids in Plants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **405**, 9375-9383. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7365-4>
- [10] Naoki, A., Kyoko, I., Miyuki, K., Yuko, A. and Haruhisa, K. (2004) Glycosidase-Inhibiting Pyrrolidines and Pyrrolizidines with a Long Side Chain in *Scilla peruviana*. *Journal of Natural Products*, **67**, 846-850. <https://doi.org/10.1021/np0499721>
- [11] Mohamed, E.N., Piggott, A.M. and Robert, J.C. (2008) Bistellettazines A-C and Bistellettazole A: New Terpenyl-Pyrrolizidine and Terpenyl-Imidazole Alkaloids from a Southern Australian Marine Sponge, *Stelletta* sp. *Organic Letters*, **10**, 4247-4250. <https://doi.org/10.1021/ol8016512>
- [12] Usuki, H., Toyo-oka, M., Kanzaki, H., Okuda, T. and Nitoda, T. (2009) Pochonicine, a Polyhydroxylated Pyrrolizidine Alkaloid from Fungus *Pochonia suchlasporia* var. *Suchlasporia* TAMA 87 as a Potent β -N-Acetylglucosaminidase Inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 7248-7253. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.052>
- [13] Hua, L., Chen, J. and Gao, K. (2012) A New Pyrrolizidine Alkaloid and Other Constituents from the Roots of *Ligularia achyrotirica* (Diels) Ling. *Phytochemistry Letters*, **5**, 541-544. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.05.009>
- [14] Helmut, W. and Adolfo, A.C. (2001) Pyrrolizidine Alkaloids from *Ageratum houstonianum* Mill. *Phytochemistry*, **57**, 1269-1271. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00192-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00192-3)
- [15] Smrrh, L.W. and Culvenor, C.C.J. (1981) Plant Sources of Hepatotoxic Pyrrolizidine. *Journal of Natural Products*, **44**, 129-152. <https://doi.org/10.1021/np50014a001>
- [16] Stegelmeier, B.L., Edgar, J.A. and Colegate, S.M. (1999) Pyrrolizidine Alkaloid Palants, Metabolism and Toxicity. *Natural Toxins in Food Plants*, **8**, 95-116.
- [17] Denmark, S.E. and Thorarensen, A. (1994) The Tandem Cycloaddition Chemistry of Nitroalkenes. A Novel Synthesis of (-)-Hastanecine. *The Journal of Organic Chemistry*, **59**, 5672-5680. <https://doi.org/10.1021/jo00098a027>
- [18] Denmark, S.E., Thorarensen, A. and Middleton, D.S. (1995) A General Strategy for the Synthesis of Cis-Substituted Pyrrolizidine Bases. The Synthesis of (-)-Rosmarinecine. *The Journal of Organic Chemistry*, **60**, 3574-3575. <https://doi.org/10.1021/jo00117a002>
- [19] Denmark, S.E., Thorarensen, A. and Middleton, D.S. (1996) Tandem [4 + 2]/[3 + 2] Cycloadditions of Nitroalkenes. 9. Synthesis of (-)-Rosmarinecine. *Journal of the American Chemical Society*, **118**, 8266-8277. <https://doi.org/10.1021/ja961630x>
- [20] Denmark, S.E., Parke, D.L. and Dixon, J.A. (1997) Tandem [4 + 2]/[3 + 2] Cycloadditions of Nitroalkenes. 12. Synthesis of (-)-Platynecine. *The Journal of Organic Chemistry*, **62**, 435-436. <https://doi.org/10.1021/jo961919x>
- [21] Denmark, S.E. and Hurd, A.R. (1998) Tandem [4 + 2]/[3 + 2] Cycloadditions with Nitroethylene. *The Journal of Organic Chemistry*, **63**, 3045-3050. <https://doi.org/10.1021/jo972280f>
- [22] Craig, D., Hyland, C. and Ward, S., (2006) Stereoselective Synthesis of (-)-Trachelanthamidine via Palladium-Catalysed Intramolecular Allylation. *Synlett*, **13**, 2142-2144. <https://doi.org/10.1055/s-2006-949605>
- [23] Jiang, T. and Livinghouse, T. (2010) A Stereocontrolled Synthesis of ($\pm$)-Xenovenine via a Scandium(III)-Catalyzed Internal Aminodiene Bicyclization Terminated by a 2-(5-Ethyl-2-thienyl)ethenyl Group. *Organic Letters*, **12**, 4271-4273. <https://doi.org/10.1021/ol101646t>
- [24] Akai, S., Tanimoto, K., Kanao, Y., Omura, S. and Kita, Y. (2005) Lipase-Catalyzed Domino Kinetic Resolution of α -Hydroxynitrones/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition: A Concise Asymmetric Total Synthesis of (-)-Rosmarinecine.

- Chemical Communications*, **2005**, 2369-2371. <https://doi.org/10.1039/b419426h>
- [25] Nemoto, H., Tanimoto, K., Kanao, Y., Omura, S., Kita, Y. and Akai, S. (2012) Protecting-Group-Free Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (–)-Rosmarinecine. *Tetrahedron*, **68**, 7295-7301. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.095>
- [26] Davis, F.A., Chattopadhyay, S., Towson, J.C., Lal, S. and Reddy, T. (1988) Chemistry of Oxaziridines. 9. Synthesis of 2-Sulfonyl- and 2-Sulfamoyloxaziridines Using Potassium Peroxymonosulfate (Oxone). *The Journal of Organic Chemistry*, **53**, 2087-2089. <https://doi.org/10.1021/jo00244a043>
- [27] Gharpure, S.J., Nanda, L.N. and Kumari, D. (2017) Enantiospecific Total Synthesis of (+)-3-*epi*-Ephedrine A Using a Nitrogen-Substituted Donor–Acceptor Cyclopropane. *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 3917-3920. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700498>
- [28] Liang, Y.F., Chung, C.C., Huang, M.W. and Uang, B.J. (2019) Formal Syntheses of (–)-Isoretronecanol, (+)-Laburnine, and a Concise Enantioselective Synthesis of (+)-Turnefordine. *The Journal of Antibiotics*, **72**, 397-406. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0169-9>
- [29] Pisaneschi, F., Cordero Franca, M. and Brandi, A. (2003) A Concise Total Synthesis of (+)-Heliotridine. *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 4373-4375. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300405>
- [30] Huang, J.M., Hong, S.C., Wu, K.L. and Tsai, Y.M. (2004) Stereoselective Construction of the Pyrrolizidine Bridgehead Stereochemistry by the Adjacent Hydroxyl Group in the Synthesis of (+)-Heliotridine and (–)-Retronecine. *Tetrahedron Letters*, **45**, 3047-3050. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.02.097>
- [31] Cicchi, S., Marradi, M., Vogel, P. and Goti, A. (2005) One-Pot Synthesis of Cyclic Nitrones and Their Conversion to Pyrrolizidines: 7a-*epi*-Crotanecine Inhibits α -Mannosidases. *The Journal of Organic Chemistry*, **71**, 1614-1619. <https://doi.org/10.1021/jo0523518>
- [32] Vedejs, E. and Martinez, G.R. (1980) Stereospecific Synthesis of Retronecine by Imidate Methylide Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, **102**, 7993-7994. <https://doi.org/10.1021/ja00547a056>
- [33] Keck, G.E. and Nickell, D.G. (1980) Synthetic Studies on Pyrrolizidine Alkaloids. 1. ($\pm$)-Heliotridine and ($\pm$)-Retronecine via Intramolecular Dienophile Transfer. *Journal of the American Chemical Society*, **102**, 3632-3634. <https://doi.org/10.1021/ja00530a058>
- [34] Niwa, H., Kuroda, A. and Yamada, K. (1983) A Convenient Synthesis of ($\pm$)-Retronecine. *Chemistry Letters*, **12**, 125-126. <https://doi.org/10.1246/cl.1983.125>
- [35] Ioana, D., Evan, S.K. and John, L.W. (2001) Reactive Enols in Synthesis 2. Synthesis of (+)-Latifolic Acid and (+)-Latifoline. *The Journal of Organic Chemistry*, **66**, 7025-7029. <https://doi.org/10.1021/jo015741c>
- [36] Caroline, R., Katarina, K., Veyron, A., Philippe, D., Christian, P. and Andrew, E.G. (2005) New Asymmetric Approach to Natural Pyrrolizidines: Synthesis of (+)-Amphorogynine A, (+)-Amphorogynine D, and (+)-Retronecine. *The Journal of Organic Chemistry*, **70**, 8352-8363. <https://doi.org/10.1021/jo050983o>
- [37] Breman, A.C., Dijkink, J., Van Maarseveen, J.H., Kinderman, S.S. and Hiemstra, H. (2009) Expedient Pyrrolizidine Synthesis by Propargylsilane Addition to *N*-Acyliminium Ions followed by Gold-Catalyzed α -Allenyl Amide Cyclization. *The Journal of Organic Chemistry*, **74**, 6327-6330. <https://doi.org/10.1021/jo901393y>